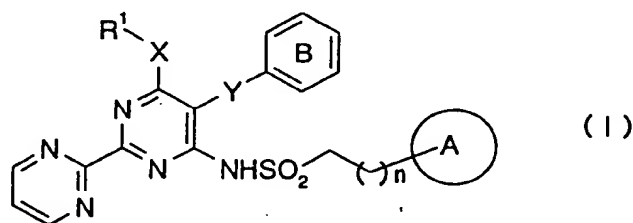




(51) 国際特許分類 C07D 239/46, 239/60, 410/14, 409/14, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO98/57938 (43) 国際公開日 1998年12月23日(23.12.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02723 (22) 国際出願日 1998年6月18日(18.06.98) (30) 優先権データ 特願平9/162449 1997年6月19日(19.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 原田博規(HARADA, Hironori)[JP/JP] 風見純一(KAZAMI, Jun-ichi)[JP/JP] 四月朔日晋(WATANUKI, Susumu)[JP/JP] 藤森 明(FUJIMORI, Akira)[JP/JP] 〒305-0841 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: SUBSTITUTED LOWER ALKANESULFONAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME (54)発明の名称 置換低級アルカンスルホンアミド誘導体及びその医薬組成物 <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> (57) Abstract Substituted lower alkanesulfonamide derivatives having high affinity for pharmaceuticals, particularly an endothelin receptor, and represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceuticals containing as the active ingredient the same, especially an endothelin receptor antagonist, wherein n is 1 or 2; A represents an optionally substituted aryl group or an optionally substituted heteroaryl group; B represents an optionally substituted phenyl group; R ¹ represents a lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl group (these groups each being optionally substituted by one to three groups selected from the group consisting of halogen atoms and hydroxy, lower alkyl-O-, carboxyl, lower alkyl-O-CO-, and cycloalkyl groups); X represents a group represented by O, S, or -NH-; and Y represents O or S.		

(57)要約

医薬、特にエンドセリン受容体に対して高い親和性を有する下記一般式 (I) で示される置換低級アルカンスルホンアミド誘導体、その製薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬、殊にエンドセリン受容体拮抗剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を表す。

n : 1 または 2

A : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

B : 置換されていてもよいフェニル基

R¹ : 低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル基 (これらはハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル- O 、カルボキシル、低級アルキル- O - CO -及びシクロアルキル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい) 、

X : O 、 S 又は式 $-\text{NH}-$ で示される基、

Y : O 又は S)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

置換低級アルカンスルホンアミド誘導体及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬、特にエンドセリン受容体に対して高い親和性を有する新規な置換低級アルカンスルホンアミド誘導体、その製薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物、殊にエンドセリン受容体拮抗剤に関する。

背景技術

エンドセリン (ET) は、アミノ酸 21 個よりなる内因性の生理活性ペプチドであり、ET-1、ET-2、ET-3 の 3 種のアイソフォームの存在が知られている。

エンドセリンは、標的細胞膜上のエンドセリン受容体と結合することにより、その生理作用を発現する。エンドセリン受容体としては、現在までに少なくとも 2 種のサブタイプが存在することが判明しており、これらサブタイプは、それぞれ ET_A 及び ET_B 受容体と命名されている。これらの受容体は、エンドセリンとの親和性において違いがある。ET_A 受容体が ET-3 よりも ET-1、ET-2 に高い親和性を有するのに対し、ET_B 受容体は 3 種のエンドセリンに同程度の親和性を有する。

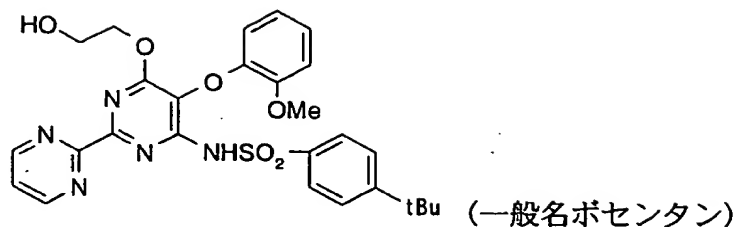
エンドセリン及びエンドセリン受容体は、種々の臓器の種々の細胞においてそれぞれ産生あるいは発現されており、それらに起因する様々な生理作用が知られている。例えば、血管では、血管内皮細胞において産生、分泌された ET-1 が、近傍に存在する血管平滑筋細胞上の ET_A 受容体と結合し、血管を強力かつ持続的に収縮させる。一方、血管内皮細胞自身は ET_B 受容体を発現しており、これに ET-1 が結合すると一酸化窒素 (NO) が生成遊離される。一酸化窒素は血管平滑筋を弛緩させる作用を有する。実際、実験的にラットに ET-1 を静脈内投与すると、一過性の降圧の後、持続的な昇圧が観察される。

上記の血管における生理作用からわかるように、エンドセリン、特に ET-1 は非常に強力かつ持続的な血管収縮性生理活性ペプチドとしての一面をもち、それゆえ発見当初より疾病、特に心血管系疾患との関わりが議論されてきた。

今日では、心血管系疾患に限らず他の多くの疾患においてエンドセリン、特にET-1の過剰分泌（具体的には局部的あるいは組織、循環血液中のET-1濃度の上昇）が関与している可能性が指摘されている。例えば①高血圧並びに臓器機能不全（本態性高血圧、エリスロポエチン誘発高血圧、サイクロスポリンA誘発高血圧、急性腎不全、慢性腎不全、サイクロスポリン誘発腎不全、糖尿病性腎症、肝硬変、肝不全、慢性心不全など）、②血管痙攣などによる虚血性疾患又は局所平滑筋収縮による疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症、くも膜下出血後の脳血管れん縮、脳虚血障害、レイノー症候群、糖尿病性末梢循環障害、早産、消化性かいよう、阻血性肝障害、尿失禁、尿道狭窄、近視、低眼圧緑内障など）、③炎症性疾患並びに増殖性疾患（糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、リウマチ、子癇前症、炎症性腸疾患（IBD）、PTCA（Percutaneous transluminal coronary angioplasty）後の再狭窄、動脈硬化、良性前立腺肥大、癌など）、④慢性肺疾患または低酸素血症を伴う肺循環障害並びに呼吸器障害（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、慢性呼吸不全、肺性高血圧、肺性心、肺水腫、成人呼吸促迫症候群、間質性肺炎、肺繊維症、睡眠時間無呼吸症候群、高山病など）等の疾患と関連することが報告されている（G. M. RUBANYI, M. A. POLOKOFF, Pharmacological Reviews, 46(3), 325(1994) ; 最新医学, 49(3), 335(1994) ; Kidney International, 37, 1487-1491(1990) ; Lancet, 339, 381-385(1992) ; Cell Mol. Neurobiol., 13, 15-23(1993) ; J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 378-383(1993) ; J. Clin. Pathol., 48(6), 519-524(1995) ; Chest, 104(2), 476-480(1993) ; Am. J. Med., 99(3), 255-260(1995) ; Hepatology, 16, 95-99(1992)等）。

従って、エンドセリン受容体と結合することにより、エンドセリン、特にET-1とエンドセリン受容体との結合を阻害する薬剤、すなわちエンドセリン受容体拮抗剤は、上記のような疾患に対する有効な予防薬、治療薬となり得る。

このようなエンドセリン受容体拮抗剤としては、一連のベンゼンスルホンアミド誘導体が特開平5-155864号、特開平5-222003号、特開平6-211810号、特開平7-17972号に開示されている。特に、下記式で示される特開平5-222003号の実施例67に記載の化合物、



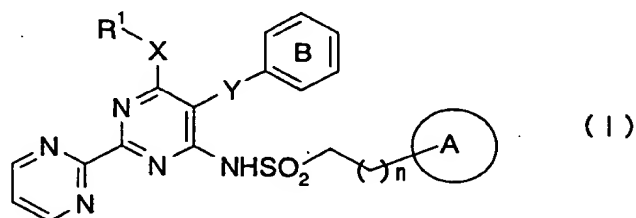
については、病態モデル動物での有効性、経口吸収性が報告されている (J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 228-235, 1994; Hypertension, 224, 183-188, 1994; Clin. Pharmacol. Ther., 60, 124-137, 1996)。

発明の開示

本発明は、特に経口での吸収性に優れたエンドセリン受容体拮抗作用を有する新規化合物の提供を目的とする。

本発明の発明者らは、エンドセリン受容体に対し高い親和性を有する化合物について鋭意検討を進めてきた結果、ピリミジン環のスルホンアミドに置換低級アルカンが付加した点で、従来の化合物と構造を異にする新規な置換低級アルカンスルホンアミド誘導体が、エンドセリン受容体、特に ET_A 受容体に高い親和性を有し強力に拮抗すること、及び、経口での吸収性に優れることを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規な置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を表す。

n : 1 または 2

A : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

B : 置換されていてもよいフェニル基

R¹ : 低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル基（これらはハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル－O－、カルボキシル、低級アルキル－O－CO－及びシクロアルキル基からなる群より選択される1乃至3個の基でそれぞれ置換されていてよい）、

X : O、S又は式－NH－で示される基、

Y : O又はS)

本発明において好ましい化合物としては、上記一般式(I)において、Aが、低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル－O－、カルボキシル、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されていてよい）、ヒドロキシ、低級アルキル－O－、低級アルキル－O－CO－、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル－NH－、ジ－低級アルキル－N－、低級アルキル－S－、低級アルキル－SO－、低級アルキル－SO₂－、NH₂CO－基及び－O－低級アルキレン－O－基からなる群より選択される1乃至5個の置換基で置換されていてよいアリール基；又は、低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル－O－、カルボキシル、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されていてよい）、低級アルキル－O－、低級アルキル－O－CO－、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されていてよい5乃至6員ヘテロアリール基である置換低級アルカンシルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

または、本発明において好ましい化合物としては、上記一般式(I)において、Bが低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル－O－、カルボキシル、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されていてよい）、ヒドロキシ、低級アルキル－O－、低級アルキル－O－CO－、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル－NH－、ジ－低級アルキル－N－、低級アルキル－S－、低級アルキル－SO－、低級アルキル－SO₂－、NH₂CO－基及び－O－低級アル

キレンーOー基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基である置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

更に好ましい化合物としては、上記一般式(I)において、

- 1) Aがハロゲン原子、低級アルキル及び低級アルキルーOー基からなる群より選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；ナフチル；又は5乃至6員ヘテロアリール基であり、Bがメトキシフェニル基であり、R₁が低級アルキル又は低級アルキニル基（これらはハロゲン原子、ヒドロキシ若しくは低級アルキルーOー基で置換されていてもよい）であり、YがO原子である置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、
- 2) Aが1乃至3個の低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル；ナフチル；又はチエニル基であり、Bがメトキシフェニル基であり、R₁がヒドロキシ若しくは低級アルキルーOーで置換されていてもよい低級アルキル基であり、X及びYがO原子である置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、又は
- 3) N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド、N-[6-(2-メトキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(1-ナフチル)エタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(4-メチルフェニル)エタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2-チエニル)エタンスルホンアミド及びこれらの塩からなる群より選択される化合物である置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

更に本発明は、置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容され

る塩、及び製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、中でも、エンドセリン受容体拮抗剤に関する。

以下、本発明化合物（I）につき詳細に説明する。

本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」とは炭素数が1乃至6個のアルキル基であり、具体的に例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基又はイソプロピル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくは炭素数1～4個のアルキル基である。

「低級アルケニル基」とは炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的には、ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル基又はアリル基等のこれらの構造異性体が挙げられ、好ましくは炭素数3乃至4個のアルケニル基である。

「低級アルキニル基」とは炭素数が2乃至6個のアルキニル基であり、具体的に例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル又は2-プロピニル基等これらの構造異性体が挙げられ、好ましくは炭素数3乃至4個のアルキニル基である。

「シクロアルキル基」とは炭素原子3乃至8個の飽和炭化水素環基であり、具体的に例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられる。

「アリール基」とは炭素数6乃至14個の芳香族環基であって置換基を有していてもよく、具体的に例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等が挙げられ、好ましくはフェニル、ナフチル基である。

「ヘテロアリール基」とはN、O又はS原子を1乃至3個有する5又は6員芳香族環基或いは5又は6員芳香族環が縮合した二環基であって置換基を有していてもよく、具体的に例えば、チエニル、イソチアゾリル、ピリジル、ナフチリジニル基等が挙げられ、好ましくは5又は6員芳香族環基であり、更に好ましくはチエニル、ピリジル基である。

「フェニル基」及び「アリール基」の置換基とは、アリール基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよいが、好ましくは、低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル- O -、カルボキシル、アミノ、低級アルキル-NH-及びジ-低級アルキル-N-基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されている）もよい）、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、低級アルキル- $O-CO$ -、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル-NH-、ジ-低級アルキル-N-、低級アルキル-S-、低級アルキル-SO-、低級アルキル-SO₂-、NH₂CO-基及び-O-低級アルキレン-O-基等が挙げられ、1乃至3個の置換基を有していてもよい。

「ヘテロアリール基」の置換基とは、ヘテロアリール基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよいが、好ましくは、低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル- O -、カルボキシル、アミノ、低級アルキル-NH-及びジ-低級アルキル-N-基からなる群より選択される1乃至4個の置換基で置換されている）もよい）、低級アルキル- O -、低級アルキル- O -カルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル-NH-、ジ-低級アルキル-N-基等が挙げられ、1乃至5個の置換基を有していてもよい。

「低級アルキレン基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基であり、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基又はこれらの構造異性体が挙げられ、好ましくは炭素数が1乃至3個のアルキレン基である。

「ハロゲン原子」としては、F、Cl、Br又はI原子が挙げられる。

本発明化合物は置換基の種類によっては、二重結合に基づく、シス-トランス（又は（E）体、（Z）体）の幾何異性体や互変異性体が存在する場合、また、不斉炭素原子が存在することによる（R）体、（S）体の光学異性体が存在する場合がある。本発明はこれらの幾何異性体、互変異性体、光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

本発明化合物（I）は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、

臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

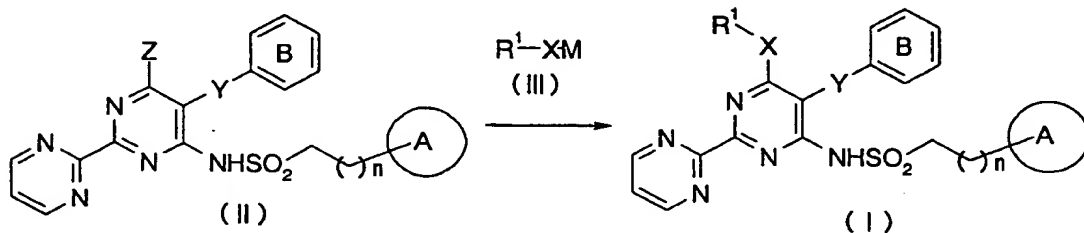
さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えば、グリーン及びウッツ著『Protective Groups in Organic Synthesis』第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下に本発明化合物の代表的な製造法について説明する。

第1製法



（式中、Zはハロゲン原子、有機スルホン酸残基等の脱離基を、Mは水素原子又はアルカリ金属原子を意味する。以下同様。）

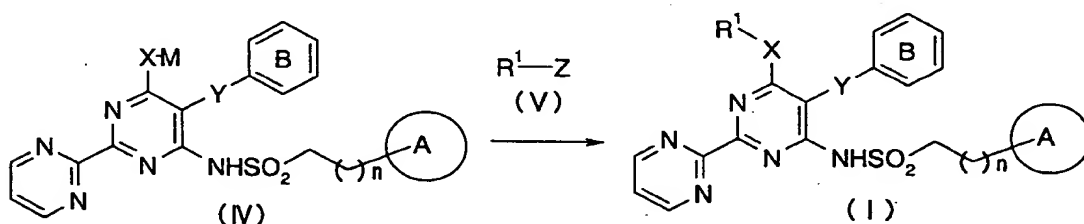
スルホン酸残基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等のアルカンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基（特にp-トルエンスルホニルオキシ基）等の芳香族スルホニルオキシ基等が挙げられる。

アルカリ金属原子としてはナトリウム、カリウム等が挙げられる。

本発明化合物（I）は、一般式（II）で示される適当な脱離基を有する化合物と一般式（III）で示されるアルコール、チオール、アミン又はアルカリ金属置換体とを反応させ、エーテル化、N-アルキル化することにより得られる。

本反応は、化合物（II）とその反応対応量の化合物（III）とをベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン（THF）、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒で所望によりナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下、反応によっては冷却下、あるいは室温乃至加温下実施するのが有利である。

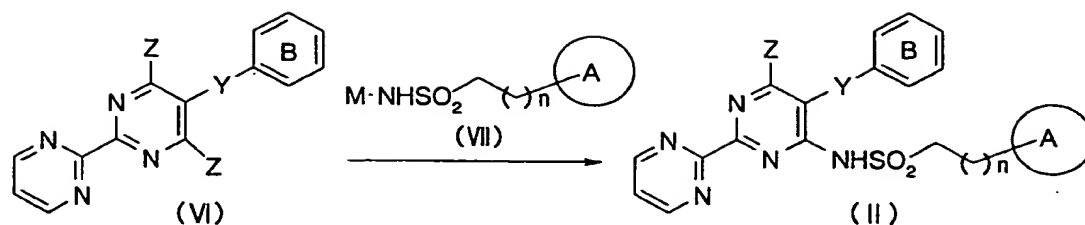
第2 製法



本発明化合物（I）は、一般式（IV）で示されるヒドロキシ基若しくはメルカプト基又はそのアルカリ金属置換体と、適当な脱離基を有する化合物（V）とを反応させることにより得られる。反応は、第1 製法と同様にして行われる。

以下、代表的な原料化合物の製造法を詳述する。

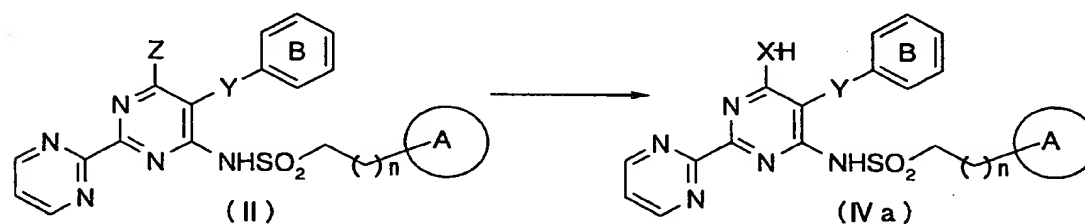
A 製法



第1製法における原料化合物(II)はジハロゲン化ピリミジン(VI)に置換低級アルカンスルホンアミド(VII)又はその塩を反応させることにより得られる。ジハロゲン化ピリミジン(VI)は、特開平5-222003号に記載の方法、又はそれに準じた方法にて製造される。また、置換低級アルカンスルホンアミドの塩(VII)は、遊離のスルホンアミドを適当な無機塩基と反応させて製造する。遊離のスルホンアミドは

J. Org. Chem., 49, 5124-5131 (1984)に記載の方法、又はそれに準じた方法にて製造できる。

B製法



第2製法の原料化合物である化合物(IVa)は、一般式(II)で示されるハロゲン化物と水硫化ナトリウム等の硫化剤、水酸化ナトリウム等の水酸化物又はアンモニア等のアミノ化剤とを反応させることにより得られる。

上記式中、Xが硫黄原子である化合物は、硫化反応により得られる。

ハロゲン化物(II)とその反応対応量の硫化水素、水硫化ナトリウム等の硫化剤とをトルエン、ベンゼン、クロロホルム、THF、DMF等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下で実施するのが有利である。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物等各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造することができる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物はエンドセリン受容体に対して親和性を有し、特に、エンドセリン受容体のサブタイプであるET_A受容体に対して高い親和性を示す。従って、本発明化合物はエンドセリンの受容体への結合を競合的に阻害する作用を有し、エンドセリンが関与する種々の疾患の処置に用いることができる。このような疾患としては、①高血圧並びに臓器機能不全（本態性高血圧、エリスロポエチン誘発高血圧、サイクロスポリンA誘発高血圧、急性腎不全、慢性腎不全、サイクロスポリン誘発腎不全、糖尿病性腎症、肝硬変、肝不全、慢性心不全など）、②血管痙攣などによる虚血性疾患又は局所平滑筋収縮による疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症、くも膜下出血後の脳血管れん縮、脳虚血障害、レイノー症候群、糖尿病性末梢循環障害、早産、消化性かいよう、阻血性肝障害、尿失禁、尿道狭窄、近視、低眼圧緑内障など）、③炎症性疾患並びに増殖性疾患（糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、リウマチ、子癇前症、炎症性腸疾患（IBD）、PTCA（Percutaneous transluminal coronary angioplasty）後の再狭窄、動脈硬化、良性前立腺肥大、癌など）、④慢性肺疾患または低酸素血症を伴う肺循環障害並びに呼吸器障害（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、慢性呼吸不全、肺性高血圧、肺性心、肺水腫、成人呼吸促迫症候群、間質性肺炎、肺繊維症、睡眠時間無呼吸症候群、高山病など）等の疾患を挙げることができる。

また、本発明化合物は経口吸収性に優れ、更に持続性も良好である。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

(1) エンドセリン（ET-1）とヒトET_A受容体の結合抑制試験

(実験方法)

ヒト肺のmRNAよりRT-PCR法によりヒトET_A受容体のcDNAを取得し、発現用ベクターpEF-BOSに導入してプラスミドを作成した。作成したプラスミドをDEAE-dextranとともにCOS-1細胞（アフリカミドリザルの腎細胞由

来の細胞株)培養液中に添加し、COS-1細胞中にヒトET_AのcDNAをトランスフェクトした。さらに通常のDMEM(10%FBS含有)にて3日間培養した後、COS-1細胞を回収し、低張緩衝液(Tris-HCl、10mM; EDTA、5mM; pH7.4)に懸濁し、ポリトロンで細胞を破碎した。細胞破碎した懸濁液を、超遠心分離(100,000G、30min.、4℃)、沈さ(細胞膜分画)をTris緩衝液(Tris-HCl、50mM; MgCl₂、10mM; pH7.4)に再懸濁後、懸濁液を-80℃(タンパク質量、約1mg/ml)にて凍結保存した。

受容体結合実験の際には、凍結した細胞膜標本を融解し、試験緩衝液(Tris-HCl、50mM; MgCl₂、10mM; ウシ血清アルブミン、0.01%; pH7.4)に再び懸濁させた。膜タンパク量として1.25μg含む膜懸濁液200μlと、異なる濃度の試験化合物を含有する試験緩衝液25μl及び[¹²⁵I]ET-1(比活性2,200Ci/mM、最終濃度35pM)25μlを共に25℃で3時間インキュベートした後、Brandelセルハーベスターを用いガラス繊維フィルターにて濾過した。ガラス繊維フィルター上の放射活性測定は、ガンマカウンター(計数効率81%)により行った。また、非特異的結合は0.1μMのET-1を含有する試験緩衝液を用いることにより求めた。試験化合物の[¹²⁵I]ET-1結合抑制活性は、特異的結合の50%を抑制するのに必要な濃度(IC₅₀)として算出した。

(結果)

本発明化合物はヒトET_A受容体に対するET-1の結合を強力に抑制した。その結果を下表に示す。

表1

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例1	3.1
実施例2	3.6
実施例6	3.4
実施例7	3.3
実施例8	2.6

(2) ラット大動脈リング標本におけるET-1誘発収縮の抑制試験

(実験方法)

体重300～350gの雄性Wistarラットの胸部大動脈から長さ2mmのリング標本を作成した。リングの内腔を脱脂綿にて軽く擦ることにより、内皮を除去した。各リング標本は、95%CO₂、5%O₂にて通気したKrebs-Henseleit溶液10mlを満たしたマグナス槽中に静止張力1gにて懸垂した。リング標本の発生張力は等尺性に記録した。試験化合物とともに10分間インキュベートした後、ET-1を累積的にマグナス槽内に添加した。試験化合物のET-1受容体拮抗活性は種々の濃度の試験化合物によるET-1の濃度作用曲線の右方移動の幅（用量比）から、ET-1の濃度作用曲線を右方に2倍移動させるのに必要な試験化合物の濃度（pA₂）として算出した。

（結果）

本発明化合物は、ラット大動脈リング標本におけるET-1誘発収縮を強力に抑制した。

（3）脊髄破壊ラットのbig ET-1昇圧に対する抑制試験

（実験方法）

体重250～350gの雄性Wistarラットをペントバルビタールナトリウム（60mg/kg腹腔内投与）により麻酔し、人工呼吸のためのカニューレを気管に挿管した。スチール製の棒を脊髄に挿入することで脊髄破壊した後、ラットを人工呼吸器に接続した。全身性の動脈血圧を測定するためのカテーテルを頸動脈に挿入し、big ET-1を投与するためのカテーテルを大腿動脈に挿入した。試験化合物を0.3～130mg/kgの用量で経口投与した後30分に脊髄破壊し、big ET-1を0.1～3.2nmol/kgの用量で累積的に静脈内投与した。試験化合物の活性は、big ET-1昇圧の用量作用曲線を右方へ2倍移動させる用量（DR₂値）で評価した。

（結果）

本発明化合物は経口投与において、脊髄破壊ラットのbig ET-1昇圧に対して、優れた抑制活性を示した。

（4）覚醒ラットのbig ET-1昇圧に対する抑制試験

（実験方法）

体重250～350gの雄性Wistarラットをペントバルビタールナトリウム（60mg/kg腹腔内投与）により麻酔した。全身性の動脈血圧を測定するためのカテーテルを頸動脈に挿入し、big ET-1を投与するためのカテーテルを頸静脈に挿入した。手術2乃至3日後に実験を行った。覚醒下のラットにbig ET-1を0.5nmol/kgの用量で1時間毎に静脈内投与した。3回目のbig ET-1の投与後30分に、試験化合物を0.1～30mg/kgの用量で経口投与した。試験化合物の活性はbig ET-1昇圧の抑制で評価した。

（結果）

本発明化合物は経口投与において、覚醒ラットのbig ET-1昇圧に対して優れた抑制活性を示した。

本発明化合物（I）又はその塩を有効成分とする医薬組成物は、一般式（I）で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助

剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kg、好ましくは0.1～5mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の方法

以下、実施例に基づき、本発明を詳細に説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式（I）に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その互変並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。更に、本発明で使用する原料が新規な場合は、参考例として説明する。

参考例1

511mgの2-フェニルエタンスルホンアミドのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に、水素化ナトリウム（60%）246mgを加え、15分攪拌した。この反応混合物に978mgの4,6-ジクロロ-5-（2-メトキシフェノキシ）-2-（2-ピリミジニル）ピリミジンを加え室温で2時間15分攪拌した。反応混合物を氷と1N塩酸にあげ、析出した固体を濾取した。この固体を熱エタノール中に懸濁し、室温

にもどったところで析出した固体を濾取し1.14gのN-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミドを得た。

参考例1と同様にして、以下の参考例を合成した。化合物によっては反応温度を25乃至100℃の範囲で行った。

参考例2

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)エタンスルホンアミド

参考例3

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(1-ナフチル)エタンスルホンアミド

参考例4

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2-ナフチル)エタンスルホンアミド

参考例5

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(4-メチルフェニル)エタンスルホンアミド

参考例6

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2-チエニル)エタンスルホンアミド

参考例7

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-3-フェニルプロパンスルホンアミド

実施例1

N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド450mgのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に、ナトリウムメトキシド488mgを加え、一夜攪拌した

。反応混合物を氷と1 N塩酸にあげ、析出した固体を濾取した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、さらに得られた油状物をエーテル-エタノールより結晶化させ294mgのN-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミドを得た。

実施例2

61mgのメトキシエタノールのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に、水素化ナトリウム（60%）353mgを加え、15分攪拌した。この反応混合物にN-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド400mgを加え室温で9時間30分攪拌した。反応混合物を氷と1 N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層減圧濃縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、さらに得られた油状物をエーテル-エタノールより結晶化させ280mgのN-[6-(2-メトキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミドを得た。

実施例3

400mgのN-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)エタンスルホンアミドのN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）溶液に室温で400mgのナトリウムメトキシドを加え3時間攪拌した。反応液を氷と塩酸水の混合物に注ぎ析出した結晶をろ取した。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物を得た。得られた油状物350mgに6.53mlの0.1 N KOHエタノール溶液を加え室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮し結晶を得た。この結晶をエタノール-エーテルで洗い、308mgのポタシウム N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)エタンスルホンアミデート0.5水和物を得た。

実施例4

エチレングリコール 10 ml と水酸化ナトリウム 33 mg に 450 mg の N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)エタンスルホンアミドを加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を氷と塩酸水の混合物に注ぎ析出した結晶をろ取した。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物をエタノール-エーテル中結晶化させた、211 mg の N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)エタンスルホンアミドを得た。

実施例 5-9

実施例 1 と同様にして参考例 3 乃至 7 の化合物を用いて後記表 3 に示す化合物を得た。

前記参考例化合物の物理化学的性状を表 2 に、実施例化合物の構造式と物理化学的性状を表 3 に示す。

表中の記号は以下の意味を有する。

Rf : 参考例番号、 Ex : 実施例番号、 DATA : 物性値、 mp. : 融点

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特記しない限り、DMSO-d₆, TMS 内部標準) δ :

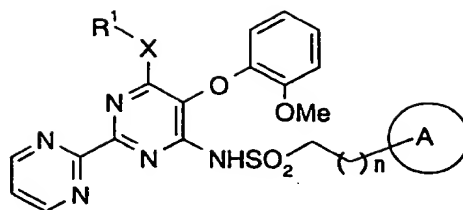
Me : メチル、 Ph : フェニル、 Naph : ナフチル、 Th : チエニル、

Py : ピリジル、 2,4,6-triMe : 2, 4, 6-トリメチル

表 2

Rf	DATA
1	NMR:3.06(2H,m),3.82(3H,s),4.26(2H,m),6.82(1H,d),6.88(1H,dt),7.09(1H,dt),7.12(1H,dd),7.19(1H,m),7.25(2H,t),7.30(2H,d),7.69(1H,t),9.04(2H,d),11.88(1H,brs).
2	NMR:2.17(3H,s),2.18(6H,s),3.01(2H,m),3.82(3H,s),3.98(2H,m),6.79(2H,s),6.83(1H,dd),6.99(1H,dt),7.10(1H,dd),7.14(1H,dt),7.67(1H,t),9.01(2H,d).
3	NMR:3.51(2H,m),3.82(3H,s),4.30(2H,m),6.85-6.91(2H,m),7.10(1H,m),7.14(1H,d),7.26(1H,t),7.39(1H,t),7.42(1H,d),7.46(1H,t),7.64(1H,t),7.78(1H,d),7.87(1H,d),7.91(1H,d),8.93(2H,d).
4	NMR:3.22(2H,m),3.81(3H,s),4.35(2H,m),6.77(1H,d),6.85(1H,t),7.08(1H,t),7.14(1H,dd),7.43-7.50(3H,m),7.66-7.74(2H,m),7.77-7.82(2H,m),7.85(1H,m),9.04(2H,d).
5	NMR:2.24(3H,s),3.00(2H,m),3.81(3H,s),4.21(2H,m),6.82(1H,d),6.88(1H,t),7.04(2H,d),7.07-7.20(4H,m),7.70(1H,t),9.04(2H,d),11.83(1H,brs).
6	NMR:3.28(2H,m),3.82(3H,s),4.26(2H,m),6.82-6.94(3H,m),6.98(1H,m),7.06-7.16(2H,m),7.33(1H,dd),7.69(1H,t),9.05(2H,d),11.93(1H,brs).
7	NMR:2.01(2H,m),2.70(2H,t),3.78-4.00(5H,m),6.80(1H,d),6.87(1H,t),7.06-7.18(7H,m),7.68(1H,t),9.02(2H,d),11.76(1H,brs).

表 3

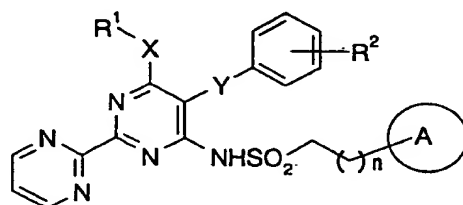


Ex	R¹X-	n	Ar	DATA
1	MeO-	1	Ph	mp.:147-149°C NMR:3.06(2H,m),3.80(3H,s),3.91(3H,s),4.25(2H,m),6.67(1H,d), 6.84(1H,t),7.04(1H,t),7.10(1H,d),7.19(1H,t),7.26(2H,t),7.31 (2H,d),7.66(1H,t),9.02(2H,d),11.21(1H,s).
2	MeO- (CH₂)₂-O-	1	Ph	mp.:155-157°C NMR:3.05(2H,m),3.07(3H,s),3.39(2H,m),3.82(3H,s),4.23(2H,m), 4.49(2H,m),6.77(1H,d),6.85(1H,t),7.04(1H,d),7.09(1H,t),7.19 (1H,t),7.26(2H,d),7.31(2H,d),7.65(1H,t),9.01(2H,d),11.14 (1H,s).
3	MeO-	1	2,4,6-triMe -Ph	mp.:199-202°C NMR:2.10(6H,s),2.15(3H,s),2.75(2H,m),3.35(2H,m),3.80 (3H,s),3.85(3H,s),6.41(1H,d),6.71-6.78(4H,m),6.86 (1H,t),7.01(1H,d),7.54(1H,t),8.99(2H,d).
4	HO- (CH₂)₂-O-	1	2,4,6-triMe -Ph	mp.:148-149°C NMR:2.16(9H,m),2.99(2H,m),3.52(2H,t),3.84(3H,s),3.97 (2H,m),4.38(2H,t),4.71(1H, brs),6.76-6.82(2H,m),6.86 (1H,t),7.06-7.12(2H,m),7.63(1H,t),8.97(2H,d),11.10 (1H,s).
5	MeO-	1	1-Naph	mp.:92-94°C NMR:3.51(2H,m),3.84(3H,s),3.92(3H,s),4.31(2H,m),6.71(1H,d), 6.84(1H,t),7.04(1H,t),7.11(1H,d),7.24(1H,t),7.39-7.50(3H,m), 7.60(1H,t),7.79(1H,t),7.91(2H,t),8.89(2H,d),11.28(1H,s).
6	MeO-	1	2-Naph	mp.:152-154°C NMR:3.20(2H,m),3.84(3H,s),3.87(3H,s),4.34(2H,m),6.58(1H,m), 6.78(1H,m),6.99(1H,m),7.07(1H,m),7.40-7.52(3H,m), 7.60-7.92(5H,m),9.01(2H,m),11.25(1H,s).
7	MeO-	1	4-Me- Ph	mp.:79-80°C NMR:2.24(3H,s),3.00(2H,m),3.83(3H,s),3.92(3Hs),4.20(2H,m), 6.67(1H,d),6.84(1H,t),7.01-7.13(4H,m),7.19(2H,d),7.66(1H,t), 9.02(2H,d),11.17(1H,brs).
8	MeO-	1	2-Th	mp.:169-170°C NMR:3.25-3.32(2H,m),3.83(3H,s),3.92(3H,s),4.28(2H,t),6.67 (1H,d),6.84(1H,t),6.93(1H,dd),6.98-7.08(2H,m),7.11(1H,dd), 7.33(1H,dd),7.66(1H,t),9.02(2H,d),11.26(1H,s).
9	MeO-	2	Ph	mp.:186-187°C NMR:2.02(2H,q),2.71(2H,t),3.82(3H,s),3.84-3.90(2H,m),3.91 (3H,s),6.65(1H,d),6.83(1H,t),7.04(1H,t),7.07-7.20(6H,m), 7.64(1H,t),9.01(2H,t),11.10(1H,s).

以下の表 4 に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様につて、又、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

表中の記号は前記と同様の意味を有する。

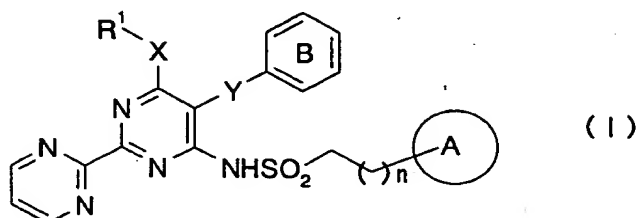
表 4



No.	R¹X-	-Y-	-R²	-R³	n	A r
1	MeO-	O	2-MeO-	H	1	2,6-Di-Me-Ph
2	MeO-	O	2-MeO-	H	1	2-Cl-Ph
3	MeO-	O	2-MeO-	H	1	4-MeO-Ph
4	MeO-	O	2-MeO-	H	1	2,4-Di-Me-Ph
5	MeO-	O	2-MeO-	H	1	3-Th
6	MeO-	O	2-MeO-	H	1	3-Py
7	MeO-	O	2-MeO-	H	1	4-Py
8	FCH₂CH₂O-	O	2-MeO-	H	1	Ph
9	CH≡C-O-	O	2-MeO-	H	1	Ph
10	MeO-	O	3-MeO-	H	1	Ph
11	MeO-	O	4-MeO-	H	1	Ph
12	MeS-	O	2-MeO-	H	1	Ph
13	MeNH-	O	2-MeO-	H	1	Ph
14	MeOCH₂CH₂O-	O	2-MeO-	H	1	2-Th
15	MeOCH₂CH₂O-	O	2-MeO-	H	1	2-Py
16	MeO-	O	2-MeO-	H	1	2-Py
17	MeO-	O	2-MeO-	H	2	2-Th
18	MeO-	O	2-MeO-	H	2	2-Py
19	MeOCH₂CH₂O-	O	2-MeO-	H	2	Ph
20	FCH₂CH₂O-	O	2-MeO-	H	2	Ph
21	CH≡C-O-	O	2-MeO-	H	2	Ph

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を表す。)

n : 1 または 2

A : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

B : 置換されていてもよいフェニル基

R^1 : 低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル基 (これらはハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、カルボキシル、低級アルキル- O - CO -及びシクロアルキル基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい)、

X : O 、 S 又は式 $-NH-$ で示される基、

Y : O 又は S)

2. A が、低級アルキル (該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル- O -、カルボキシル、アミノ、低級アルキル- NH -及びジ-低級アルキル- N -基からなる群より選択される 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい)、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、低級アルキル- O - CO -、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル- NH -、ジ-低級アルキル- N -、低級アルキル- S -、低級アルキル- SO -、低級アルキル- SO_2 -、 NH_2CO -基及び O -低級アルキレン- O -基からなる群より選択される

1 乃至 5 個の置換基で置換されていてもよいアリール基；又は、
低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル－O－、カルボキシル、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい）、低級アルキル－O－、低級アルキル－O－C O－、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員ヘテロアリール基である、

請求の範囲 1 記載の置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. B が、低級アルキル（該低級アルキルはハロゲン原子、低級アルキル－O－、カルボキシル、アミノ、低級アルキル－NH－及びジ－低級アルキル－N－基からなる群より選択される 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい）、ヒドロキシ、低級アルキル－O－、低級アルキル－O－C O－、カルボキシル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル－NH－、ジ－低級アルキル－N－、低級アルキル－S－、低級アルキル－S O－、低級アルキル－S O₂－、NH₂ C O－基及び－O－低級アルキレン－O－基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基である請求項 2 記載の置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. A がハロゲン原子、低級アルキル及び低級アルキル－O－基からなる群より選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル；ナフチル；又は 5 乃至 6 員ヘテロアリール基であり、

B がメトキシフェニル基であり、

R₁ が低級アルキル又は低級アルキニル基（これらはハロゲン原子、ヒドロキシ若しくは低級アルキル－O－基で置換されていてもよい）であり、

Y が O 原子である

請求の範囲 3 記載の置換低級アルカンスルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5. Aが1乃至3個の低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル；ナフチル；又はチエニル基であり、
Bがメトキシフェニル基であり、
 R_1 がヒドロキシ若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル基であり、
X及びYがO原子である
請求の範囲4記載の置換低級アルカンシルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
6. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド、N-[6-(2-メトキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(1-ナフチル)エタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(4-メチルフェニル)エタンスルホンアミド、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-(2-チエニル)エタンスルホンアミド及びこれらの塩からなる群より選択される化合物である請求の範囲5記載の置換低級アルカンシルホンアミド誘導体。
7. 請求の範囲1記載の置換低級アルカンシルホンアミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。
8. エンドセリン受容体拮抗剤である請求の範囲7記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D239/46, C07D239/60, C07D410/14, C07D409/14, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D239/46, C07D239/60, C07D410/14, C07D409/14, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-145145, A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 24 May, 1994 (24. 05. 94), All references (Family: none)	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 August, 1998 (25. 08. 98)Date of mailing of the international search report
1 September, 1998 (01. 09. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁸ C07D239/46, C07D239/60, C07D410/14, C07D409/14, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁸ C07D239/46, C07D239/60, C07D410/14, C07D409/14, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-145145, A (石原産業株式会社) 24. 5月. 1994 (24. 05. 94) 文献全体 (ファミリーなし)	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 08. 98

国際調査報告の発送日

01.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452